






# DRUG COMPOSITION

<b>Publication number:</b> JP1100120 (A)	<b>Also published as:</b>
<b>Publication date:</b> 1989-04-18	 EP0579260 (A1)
<b>Inventor(s):</b> ANDORIYU JIEIMUZU UIRIAMUZU, DERITSUKU RICHIIYADO BATSUKURU +	 US4891380 (A)
<b>Applicant(s):</b> BEECHAM GROUP PLC +	 EP0302595 (A2)
<b>Classification:</b>	 EP0302595 (A3)
- International: A61K31/00; A61K31/44; A61K31/4409; A61P9/00; A61P9/12; C07D213/75; A61K31/00; A61K31/44; A61K31/4409; A61P9/00; C07D213/00; IPC1-7: A61K31/44, C07D213/75	 EP0302595 (B1)
- European: A61K31/00; A61K31/44	more >>
<b>Application number:</b> JP19880167018 19880706	
<b>Priority number(s):</b> GB19870015944 19870707; GB19870018587 19870806	

## Abstract of JP 1100120 (A)

**PURPOSE:** To obtain a medicinal composition for prevention containing specific amounts of pinacidils as active ingredients, having effect in inhalation and administration and effective against arterial hypertension, capillary hypertension, etc. **CONSTITUTION:** This composition contains effective and/or preventive amount of pinacidil or its salt or its solvated product and, as necessary, a carrier as an active ingredient. The ingredient is effective against diseases such as lung hypertension, e.g. arterial hypertension, capillary hypertension or blood vessel hypertension. Generally, 0.01-50mg, e.g. 0.01-10mg is daily administered in divided 2-4 portions, preferably divided 1-3 portions as an amount effective in treating these diseases and total daily dose is generally 0.001mg/Kg. The ingredient is advantageously administered in the form of unit dosage composition (e.g. oral or parenteral composition of unit dosage, preferably inhalation composition).

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-100120

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/44

識別記号

ABU

ABN

庁内整理番号

7375-4C

7375-4C

6971-4C審査請求

⑭ 公開 平成1年(1989)4月18日

// C 07 D 213/75

未請求 請求項の数 9 (全5頁)

⑮ 発明の名称 薬剤組成物

⑯ 特 願 昭63-167018

⑰ 出 願 昭63(1988)7月6日

優先権主張 ⑱ 1987年7月7日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8715944

⑳ 1987年8月6日 ㉑ イギリス(GB) ㉒ 8718587

- ㉓ 発 明 者 アンドリユー・ジェイ イギリス国、サリ州ケイティ18・5 エックスキュー、エブ  
ムズ・ウィリアムズ ユートリーボトムロード、グレートバー、ピーチャ  
ムファーマシユーチカルズ(番地なし)
- ㉔ 発 明 者 デリック・リチャード・バツクル イギリス国、サリ州ケイティ18・5 エックスキュー、エブ  
ソン、ユートリーボトムロード、グレートバー、ピーチャ  
ムファーマシユーチカルズ(番地なし)
- ㉕ 出 願 人 ビーチャム・グルー イギリス国、ミドルセックス州、プレントフォード、グレ  
ブ・ビーエルシー トウエストロード、ピーチャムハウス(番地なし)
- ㉖ 代 理 人 弁理士 秋沢 政光 外1名

明細書の浄書(内容に変更なし)

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

薬剤組成物

## 2. 特許請求の範囲

- (1) 有効および/または予防量のピナシジル、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその薬学的に許容される溶媒和物および、必要に応じて、製剤上許容される担体から成る哺乳動物(例えばヒト)における肺高血圧関連疾患および/または右心不全関連疾患の治療および/または予防用組成物。
- (2) 肺動脈高血圧治療用の請求項1記載の組成物。
- (3) ピナシジル、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその薬学的に許容される溶媒和物の吸入投与用の、請求項1または2記載の組成物。
- (4) 1日の総用量は0.0001~1mg/kgの範囲である請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。
- (5) 単位用薬組成物の形である請求項1~4のいずれか1項に記載の組成物。
- (6) 0.01~50mgの活性成分を含む単位用薬組成

物の形である請求項1~5のいずれか1項に記載の組成物。

(7) 血管拡張薬および、必要に応じて、製剤上許容される担体から成る、肺高血圧関連疾患および/または右心不全関連疾患の治療および/または予防用の吸入薬剤組成物。

(8) 血管拡張薬はピナシジル、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその薬学的に許容される溶媒和物である、請求項7記載の吸入薬剤組成物。

(9) 単位剤形である請求項7記載の吸入薬剤組成物。

## 3. 発明の詳細を説明

(産業上の利用分野)

本発明は、肺高血圧関連疾患の治療および/または予防に有用な組成物に関する。

【従来の技術】

英国特許第1489879号明細書は、化合物N'-シアノ-N-4-ピリジル-N'-1, 2, 2-トリメチルプロピルグアニジンおよび、実施例47

に、その製造方法を開示している。この化合物（本明細書中ではその一般名ピナシジル（pinacidil）と称する）は低血圧性化合物として上記特許に記載されている。“*Drugs of the Future*” Vol. VI(3), 149, 1981には、ピナシジルが血管拡張薬として掲載されている。〔発明が解決しようとする課題〕

ピナシジルは今や肺高血圧関連疾患および／または右心不全関連疾患<sup>（右心不全）</sup>で、特に吸入によつて投与したとき、有効であることが見出された。また、この種の血管拡張薬の吸入による投与は、肺高血圧関連疾患および／または右心不全関連疾患の治療に有用であると考えられる。

〔課題を解決するための手段〕

従つて、本発明は、有効および／または予防量のピナシジルまたはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容される溶媒和物および、必要に応じて、製剤上許容される担体から成る、哺乳動物（例えばヒト）における肺高血圧関連疾患および／または右心不全関連疾患を治療および

／または予防するための組成物を提供する。

薬学的に許容されるピナシジルの塩の例には酸付加塩、例えば塩酸塩および臭化水素酸塩が含まれる。

薬学的に許容されるピナシジルの溶媒和物の適当な例は水和物である。

好ましくは、ピナシジルは実質的に純粋な、薬学的に許容される形態のものである。

ピナシジルは前記英国特許に記載される方法で製造され、そして薬学的に許容される塩は常法により製造しうる。以後、ピナシジルは“該化合物”と称することにする。

別の面において、本発明は、肺高血圧関連疾患および／または右心不全関連疾患の治療および／または予防用薬剤を製造するための、該化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容される溶媒和物の使用を提供する。

特に、本発明は、肺高血圧関連疾患および／または右心不全関連疾患の治療および／または予防用薬剤を製造するための、該化合物またはその薬

学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容される溶媒和物の使用を提供する。

本明細書中で用いる“肺高血圧”なる用語は動脈高血圧、毛細管高血圧または血管高血圧に關係する。適当には、“肺高血圧”は肺動脈高血圧に關する。

さらに、肺動脈高血圧は一次動脈高血圧および肺動脈高血圧（慢性気管支炎、気腫、後側彎症、および慢性高山病のような症状の肺疾患に対し二次的に起こる）の両方に関係することが理解されるであろう。

本明細書中で用いる“右心不全（right heart failure）”なる用語は、肺性心および先天的心臓奇形のような疾患に關係する。肺性心は慢性気管支炎や気腫のような肺疾患により二次的にしばしば生ずることが理解されるであろう。先天的心臓奇形は心房中隔欠損、フローー四徴、心室中隔欠損および存続性動脈管のような疾患を含む。

該化合物またはその薬学的に許容される塩は経口、吸入または非経口投与によつて投与され、好

ましくは吸入により投与される。

先に示した疾患を治療するのに有効な量は、治療すべき疾患の性質や症状の程度、および哺乳動物の体重などの通常の諸要因に依存する。しかしながら、単位用量は一般に0.01～50mg、例えば0.01～10mg、の該化合物またはその薬学的に許容される塩を含むであろう。単位用量は通常1日に1回またはそれ以上、例えば1日に2、3または4回、好ましくは1日に1～3回投与され、1日の総用量は一般に0.0001～1mg/kgの範囲であるだろう。従つて、70kgの成人の場合、1日の総用量は0.01～50mg、例えば0.01～10mg、好ましくは0.1～10mgである。

該化合物または薬学的に許容される塩は単位用量組成物、例えば単位用量の経口、非経口または好ましくは吸入組成物、の形で投与されるのが有利である。

この種の組成物は混合により製造され、好ましくは経口、吸入または非経口投与に適するように製造され、それ自体が錠剤、カプセル剤、経口液

体製剤、粉剤、顆粒剤、ロゼンジ剤、用時調製用粉剤、注射用および輸液用溶液剤または懸濁剤、もしくは座剤の形であり得る。

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は一般に単位用量で提供され、慣用賦形剤例えは結合剤、充填剤、希釈剤、錠剤化剤、潤滑剤、崩壊剤、着色剤、風味剤および緩衝剤を含む。錠剤は当分野でよく知られた方法により被覆することができる。

使用に適した充填剤にはセルロース、マンニトール、ラクトースなどが含まれる。適当な崩壊剤には澱粉、ポリビニルピロリドンおよび澱粉誘導体(例えばナトリウム澱粉グリコレート)が含まれる。適当な潤滑剤には例えばステアリン酸マグネシウムが含まれる。適当な薬学的に許容される緩衝剤にはラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

これらの固體経口組成物は混合、充填、成型などの慣用方法により製剤される。反復混合操作は、大量の充填剤を含むこれらの組成物の全体に、活性薬物を均質に分配させるために行われる。このような操作はもちろん当分野において慣例的であ

好ましくは、該化合物の組成物は、充填剤またはネブライザー用のエアゾールもしくは溶液として、あるいは吸入用微粒子粉剤として、単独またはラクトースのような不活性担体との組合わせで、気道への投与のために提供される。このような場合に、活性化合物の粒子は通常には50ミクロン以下の粒径、好ましくは10ミクロン以下、より好ましくは2〜5ミクロンの粒径をもつ。

非経口投与のために、該化合物と表面ビヒタルを含有する液体の単位剤形が調製される。該化合物は、ビヒタルおよび濃度に応じて、懸濁または溶解される。非経口溶液剤は一般に該化合物をビヒタルに溶解し、尹過滅菌し、その後適当なバイアルまたはアンプルに充填して密封することにより調製される。有利には、局所麻酔剤、防腐剤および緩衝剤のような補助剤もビヒタル中に溶解される。安定性を高めるために、組成物はバイアルに充填後凍結され、真空中で水を除去される。

非経口懸濁剤は実質的に同じ方法でつくられるが、該化合物はビヒタルに溶解される代わりに懸

る。

経口液体製剤は例えば水性または油性懸濁剤、溶液剤、乳剤、シロップ剤、またはエリキサン剤の形であり得、使用前に水または他の適当なビヒタルで用時調製される乾燥製剤としても提供される。このような液体製剤は懸濁化剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、または水素添加食用油；乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエートまたはアラビアゴム；非水性ビヒタル(食用油を含む)、例えばアーモンド油、分別ヤシ油、油性エステル(例えばグリセリン、プロピレングリコール、またはエチルアルコールのエステル)；防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピル、またはソルビン酸；および所望により慣用風味剤もしくは着色剤を含むことができる。

経口組成物にはまた腸溶皮をもつ錠剤や顆粒剤のような徐放性配合物が含まれる。

濁され、そして該固體ビヒタルに懸濁する前にエチレンオキシドにさらすことによつて滅菌される。有利には、本発明化合物の均質分配を促進するために、界面活性剤または緩衝剤が組成物に配合される。通常は、少量の賦質拡張薬例えは交感神経作動性アミン類(イソプレナリン、イソエタリン、サルブタモール、フェニレフリン、エフェドリンなど)；マナテン誘導体(クオフィリン、アミノフィリンなど)；ホルチロステロイド類(プレドニゾンなど)；および副腎刺激薬(ACTHなど)が添加される。

慣習として、本発明組成物は当該医療処置で使用するための手書きの又は印刷された注意書きが添付されるであろう。

本発明組成物の特に好適な形体は、該化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容される溶解物を吸入によつて投与するものである。本発明の別の面は、この種の血管拡張薬の吸入によつて、肺高血圧関連疾患および/または右心不全関連疾患を治療するための組成物

を提供することであることが、上記のことからさらに理解されるであろう。

従つて、別の面において、本発明は肺高血圧関連疾患および／または右心不全関連疾患の、吸入による、治療用薬剤を製造するための、血管拡張薬（特にビナシジル）または適宜にその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容される蔗糖和物の使用を提供する。

本発明はさらに、血管拡張薬（特にビナシジル）またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容される蔗糖和物および、必要に応じて、そのための製剤上許容される担体から成る、肺高血圧関連疾患および／または右心不全関連疾患の治療および／または予防に使用するための薬剤組成物を提供する。

適当な組成物は上記のような単位用量組成物である。

\* 血管拡張薬 なる用語は神経節遮断薬、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断薬のような交感神経遮断薬を含む。

製造され、そしてN-メチル-2-(3-ピリジル)-テトラヒドロチオピラン-2-カルボキソアミド-1-オキシドはDD210082 またはケミカルアブストラクト (Chemical Abstracts), 1984, 101:200235W に記載されるように製造される。

特に好適な薬学的に許容される組成物は、好ましくは単位剤形の、吸入組成物である。この種の組成物は先に記載したような方法で製造される。

#### 薬理データ

##### ヒト摘出肺血管系

気管支痙攣のために胸の手術を受けた患者から、内眼的に正常なヒト肺組織を摘出した。外科的に取り出した後、肺動脈を環状に切開し、そして2gの張力を使用して等尺性条件下で器官浴にセットした。組織は1時間平衡状態にして、30mM 塩化カリウムを用いて緊張を誘発させた。収縮が最大に達したとき、試験化合物の阻止作用を累積プロトコール法 ( $10^{-8}$  ~  $2 \times 10^{-6}$  M) で調べた。結果はババエリン ( $10^{-6}$  M) によつて誘発された

適当な神経節遮断薬にはベントリウム、メカミラミン、トリメタフアンおよびベンピジンが含まれる。適当な交感神経遮断薬にはベタニジン、グアナジジン、デブリンソラン、およびブラソリンのような $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断薬が含まれる。適当な直接血管拡張薬にはニフェジピンのようなカルシウムチャンネル遮断薬が含まれる。適当な直接血管拡張薬にはビナシジルのようなカリウムチャンネル活性化剤も含まれる。その他のこの種の化合物はN-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミド硝酸エステルおよびN-メチル-2-(3-ピリジル)-テトラヒドロチオピラン-2-カルボキソアミド-1-オキシドである。適当な直接血管拡張薬にはジアソキシド、ミノキシジルおよびヒドララジンが含まれる。

上記の血管拡張薬は例えばメルクインデックス (The Merck Index) 第10版に示されるような慣用方法を用いて製造され、N-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミド硝酸エステルは米国特許第4200640号明細書に記載されるように

最大弛緩の百分率として表した。

#### 結 果

ビナシジルは30mM カリウムによつて誘発された緊張に対して、 $10^{-8}$  Mから $2 \times 10^{-6}$  Mまでの濃度に依存する弛緩を誘発した。 $2 \times 10^{-6}$  Mで、ビナシジルは $10^{-6}$  Mババエリンによつて生じた最大弛緩に対して0.39の固有活性を有していた。

代理人 弁護士 秋 沢 政 光

他 1 名

自 発 手 続 補 正 書

昭和63年8月29日

特許庁 長 官 殿

1. 事件の表示

特願昭63-167018号

2. 発明の名称

薬剂組成物

3. 修正をする者

事件との関係 出 願 人

住 所 イギリス国、ミドルセックス州、ブレントフォード、グ  
レートウエストロード、ビーチャムハウス(番地なし)

名 称 ビーチャム・グループ・ビーエルシー

4. 代 理 人

居 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル

電話(666) 6 5 6 3

氏 名 (5732) 井理士 秋 沢 秋 光



5. 修正により増加する発明の数 な し

6. 修正の対象 明 細 書

7. 修正の内容 別紙の通り手書明細書のタイプ修正  
(内容に変更なし)

20  
24

